

## 外因性一酸化窒素暴露のラット逆流性食道炎モデル の組織傷害に対する影響

著者	石山 文威
号	78
学位授与番号	2641
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/45867">http://hdl.handle.net/10097/45867</a>

氏 名（本籍）	いし 石	やま 山	ふみ 文	たけ 威
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）			
学 位 記 番 号	医 博 第 2 6 4 1 号			
学位授与年月日	平 成 21 年 3 月 25 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻			
学 位 論 文 題 目	外因性一酸化窒素暴露のラット逆流性食道炎モデルの組織傷害に対する影響			

（主 査）

論 文 審 査 委 員	教授 下瀬川	徹	教授 本 郷 道 夫
	教授 佐々木	巖	

# 論文内容要旨

## 【研究背景】

食餌中の硝酸塩 ( $\text{NO}_3^-$ ) は、口腔内で亜硝酸塩 ( $\text{NO}_2^-$ ) に還元される。硝酸塩摂取後唾液中の亜硝酸塩濃度が上昇し唾液中の亜硝酸塩は食道胃接合部でアスコルビン酸の存在下で強酸性の胃液と反応し、高濃度の細胞毒性を有する一酸化窒素 (Nitric Oxide: NO) に変換される。逆流性食道炎 (Reflux Esophagitis: RE) が有り胃酸逆流が有る場合、内腔で発生する NO の発生部位は下部食道へ移動するため、発生した NO が逆流性食道炎の病態に影響を与えることが考えられる。

## 【研究目的】

RE の食道傷害に対する外因性 NO 持続暴露による影響をラット逆流性食道炎モデルを用いて検討する。

## 【研究方法】

確立されたラット逆流性食道炎モデルを用いて、0.1%の亜硝酸ナトリウム、1%アスコルビン酸を同時または単独投与を行う。胃酸逆流の有る状態で、同時投与した亜硝酸ナトリウム、アスコルビン酸が下部食道内腔において酸性条件下で速やかに反応し高濃度の NO を生じる。組織傷害は傷害部位の面積値測定、myeloperoxidase (MPO) 活性測定を行い評価した。パーオキシナイトライト ( $\text{ONOO}^-$ ) 発生の指標としてニトロタイロシンの免疫染色を行った。

## 【研究結果】

亜硝酸ナトリウム、アスコルビン酸の同時投与による食道傷害は非投与 RE 群と比較し 4, 5 倍増加した。一方、いずれかの単独投与では食道傷害の差は認められなかった。同時投与を行った食道組織においてニトロタイロシンの強い発現を認めた。スーパーオキシド消去剤の投与により、外因性 NO による食道傷害が抑制された。このことはスーパーオキシドが食道傷害に関与があることを示唆した。

## 【結論】

食道内腔で発生した NO は逆流性食道炎による食道粘膜傷害の増悪を引き起こした。内腔で発生した NO はスーパーオキシドが豊富に存在する食道の炎症組織に拡散することにより、細胞毒性の強いパーオキシナイトライトを生成し、食道傷害を増悪させる可能性が考えられた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

**研究背景** 食餌中の硝酸塩 ( $\text{NO}_3^-$ ) は、口腔内で亜硝酸塩 ( $\text{NO}_2^-$ ) に還元される。硝酸塩摂取後唾液中の亜硝酸塩濃度が上昇し唾液中の亜硝酸塩は食道胃接合部でアスコルビン酸の存在下で強酸性の胃液と反応し、高濃度の細胞毒性を有する一酸化窒素 (Nitric Oxide: NO) に変換される。逆流性食道炎 (Reflux Esophagitis: RE) が有り胃酸逆流が有る場合、内腔で発生する NO の発生部位は下部食道へ移動するため、発生した NO が逆流性食道炎の病態に影響を与えることが考えられる。

**研究目的** RE の食道傷害に対する外因性 NO 持続暴露による影響をラット逆流性食道炎モデルを用いて検討する。

**研究方法** 確立されたラット逆流性食道炎モデルを用いて、0.1%の亜硝酸ナトリウム、1%アスコルビン酸を同時または単独投与を行う。胃酸逆流の有る状態で、同時投与した亜硝酸ナトリウム、アスコルビン酸が下部食道内腔において酸性条件下で速やかに反応し高濃度の NO を生じる。組織傷害は傷害部位の面積値測定、myeloperoxidase (MPO) 活性測定を行い評価した。パーオキシナイトライト ( $\text{ONOO}^-$ ) 発生の指標としてニトロタイロシンの免疫染色を行った。

**研究結果** 亜硝酸ナトリウム、アスコルビン酸の同時投与による食道傷害は非投与 RE 群と比較し4, 5倍増加した。一方、いずれかの単独投与では食道傷害の差は認められなかった。同時投与を行った食道組織においてニトロタイロシンの強い発現を認めた。スーパーオキシド消去剤の投与により、外因性 NO による食道傷害が抑制された。このことはスーパーオキシドが食道傷害に関与があることを示唆した。

**結論** 食道内腔で発生した NO は逆流性食道炎による食道粘膜傷害の増悪を引き起こした。内腔で発生した NO はスーパーオキシドが豊富に存在する食道の炎症組織に拡散することにより、細胞毒性の強いパーオキシナイトライトを生成し、食道傷害を増悪させる可能性が考えられた。

よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。

